

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

03.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 4月 4日

REC'D 05 JUN 2003

出願番号
Application Number:

特願2002-102456

[ST.10/C]:

[JP2002-102456]

出願人
Applicant(s):

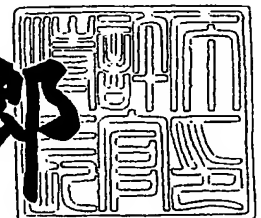
住化ファインケム株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3035790

【書類名】 特許願

【整理番号】 A5417

【提出日】 平成14年 4月 4日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D473/18

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

 【氏名】 林 健人

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

 【氏名】 熊澤 洋治

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

 【氏名】 川上 武彦

【特許出願人】

 【識別番号】 592120519

 【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080791

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 高島 一

 【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 006965

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9908856

【プルーフの要否】 要

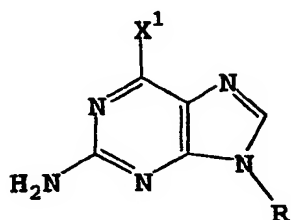
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法

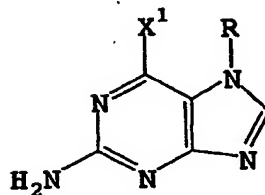
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 [I a] または式 [I b]

【化1】



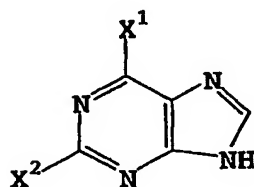
[Ia]



[Ib]

(式中、 X^1 はハロゲン原子を示し、Rは水素原子またはアシル基を示す)
で表される化合物を、ハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させること
を特徴とする、式 [I I]

【化2】



[II]

(式中、 X^1 および X^2 は同一または異なって、それぞれハロゲン原子を示す)
で表される2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法。

【請求項2】 ジアゾ化剤が亜硝酸エステルである、請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 亜硝酸エステルが亜硝酸イソアミルである、請求項2記載の製造方法。

【請求項4】 4級アンモニウム塩の存在下で反応させる、請求項1記載の製造方法。

【請求項5】 4級アンモニウム塩がテトラエチルアンモニウムクロライドまたはベンジルトリエチルアンモニウムクロライドである、請求項4記載の製造方法。

【請求項6】 Rがアシル基である、請求項1記載の製造方法。

【請求項7】 Rにおけるアシル基がアセチル基である、請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 ハロゲノシラン化合物がクロロトリメチルシランまたはジクロロジメチルシランである、請求項1記載の製造方法。

【請求項9】 式[I a]または[I b]中のRが水素原子である化合物の9位または7位にアシル基を導入後、得られた式[I a]または[I b]中のRがアシル基である化合物をハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させることを特徴とする、請求項1記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法に関する。詳細には、医薬品として有用なヌクレオシド類似体などの原料として有用な2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法に関する。

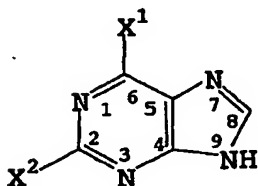
【0002】

【従来の技術】

式

【0003】

【化3】



【0004】

(式中、X¹およびX²は、それぞれ同一または異なってハロゲン原子を示す)

で表される 2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法は種々挙げられる。例えば、(A) キサンチンをピロホスホリルクロリドで塩素化する方法 (ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、78、3508-10 (1956))、(B) ヒポキサンチンまたは 6-クロロプリンの N-オキサイドをオキシ塩化リンで塩素化する方法 (特公昭 45-11508 号公報、米国特許第 3, 314, 938 号明細書)、(C) バルビツール酸誘導体を出発原料とし、4 工程を経て製造する方法 (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、19、930 (1954)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、80、404-8 (1958))、(D) 2, 4-ジクロロ-5, 6-ジアミノピリミジンを環化して製造する方法 (米国特許第 2, 844, 576 号明細書) などが知られている。

【0005】

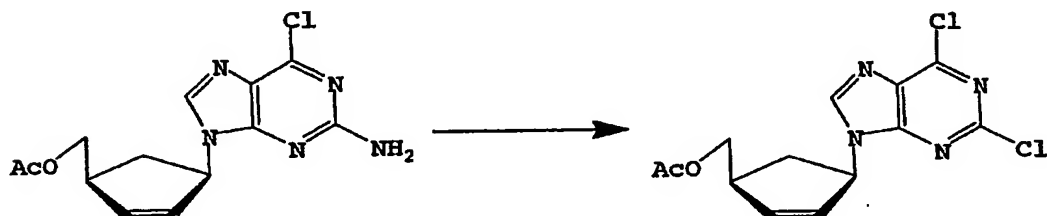
しかしながら、前記 (A) の方法には、クロロ化剤としてのピロホスホリルクロリドを、オキシ塩化リンから煩雑な方法で調製する必要があり、また 165℃ という高い反応温度を要し、さらに反応の際には耐食性の反応容器を必要とするのみならず、反応には約 19 時間という長時間を要すると言う欠点がある。また、前記 (A) ~ (D) の方法には、いずれも、工程が長く、煩雑な操作を必要とするという欠点がある。

【0006】

また、プリン環の 9 位がアルキル化された原料を用いる方法も考えられ、例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3469-3475 に、下記反応

【0007】

【化 4】



【0008】

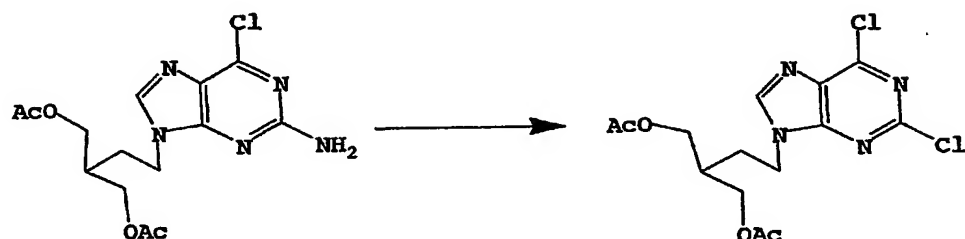
が報告されており、当該反応は、ジクロロメタン中、クロロトリメチルシランおよび亜硝酸イソアミルを用い、9位がアルキル化されたジクロロプリン誘導体を61%の収率で得ている。

【0009】

また、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1989, 2207-2213に、下記反応

【0010】

【化5】



【0011】

が報告されており、当該反応は、四塩化炭素中、亜硝酸イソアミルを用いて9位がアルキル化されたジクロロプリン誘導体を40%という低い収率で得ている。さらに、目的とする9位が無置換である2,6-ジハロゲノプリンを得るためには、9位のアシル基を除去する操作が必要となるが、公知の方法がなく、9位が無置換である2,6-ジハロゲノプリンに誘導することは困難であり、好ましい方法ではない。

【0012】

以上から、簡便に、かつ目的物を容易に単離することができ、より収率よく2,6-ジハロゲノプリンを製造することができる方法の開発が望まれている。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、簡便に、かつ目的物を容易に単離することができ、より収率よく2,6-ジハロゲノプリンを製造することができる方法を提供することである。

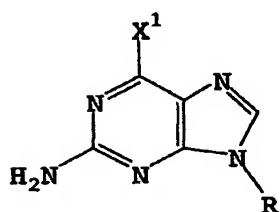
【0014】

【課題を解決するための手段】

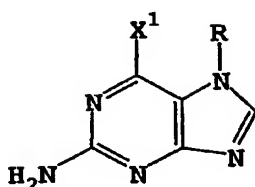
本発明者らは、上記目的を達成するため、鋭意研究した結果、式 [I a] または [I b]

【0015】

【化6】



[Ia]



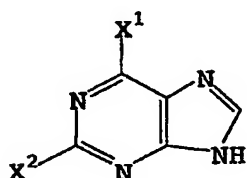
[Ib]

【0016】

(式中、 X^1 はハロゲン原子を示し、Rは水素原子またはアシル基を示す)
で表される化合物(以下、特に特定しない限り、共に化合物 [I] と略する)を、ハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させることにより、簡便に、より収率よく、式 [II]

【0017】

【化7】



[II]

【0018】

(式中、 X^1 および X^2 は同一または異なって、それぞれハロゲン原子を示す)
で表される2, 6-ジハロゲノプリン(以下、2, 6-ジハロゲノプリンと略する)を製造することができ、しかも目的物を容易に単離することができることを見出した。

【0019】

即ち、本発明は、以下の通りである。

(1) 化合物 [I] を、ハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させることを特徴とする、2, 6-ジハロゲノプリンの製造方法。

(2) ジアゾ化剤が亜硝酸エステルである、上記(1)の製造方法。

(3) 亜硝酸エステルが亜硝酸イソアミルである、上記(2)の製造方法。

(4) 4級アンモニウム塩の存在下で反応させる、上記(1)の製造方法。

(5) 4級アンモニウム塩がテトラエチルアンモニウムクロライドまたはベンジルトリエチルアンモニウムクロライドである、上記(4)の製造方法。

(6) Rがアシル基である、上記(1)の製造方法。

(7) Rにおけるアシル基がアセチル基である、上記(6)載の製造方法。

(8) ハロゲノシラン化合物がクロロトリメチルシランまたはジクロロジメチルシランである、上記(1)の製造方法。

(9) Rが水素原子である化合物 [I] の9位または7位にアシル基を導入後、得られたRがアシル基である化合物 [I] をハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させることを特徴とする、上記(1)の製造方法。

【0020】

【発明の実施の形態】

本発明の2, 6-ジハロゲノプリンとしては、互変異性体も包含する、

【0021】

Rにおける「アシル基」とは、 $-C(=O)-R'$ で示される基であり、ここでいうR'は、例えば炭化水素基を示す。炭化水素基とは、直鎖状、分枝鎖状または環状のものを含み、さらに脂肪族であっても芳香族であってもよい。好ましいアシル基としては、炭素数2～6のアルキルカルボニル基（たとえば、アセチル基、プロピオニル基、ブタノイル基など）、ベンゾイル基などが挙げられ、特に反応性および経済性を向上させる点からアセチル基が好ましい。アセチル基は加水分解により容易に脱離するという特性を有するため、Rがアセチル基である化合物 [I] は容易に2, 6-ジハロゲノプリンに誘導することができる。

【0022】

X^1 および X^2 における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、 X^1 と X^2 は同一のハロゲン原子であっても、異なるものであってもどちらでもよい。

【0023】

以下、本発明について詳細に説明する。

化合物[I]をハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させる工程を含む方法により、簡便に、より収率よく2, 6-ジハロゲノプリンを製造することができ、しかも得られた2, 6-ジハロゲノプリンを容易に単離することができる。当該反応は、4級アンモニウム塩等の相間移動触媒の存在下で反応させることにより、反応速度を速めることができて好ましい。また、化合物[I]のRは、アシル基であるのが好ましく、特に反応性および脱離性の点からアセチル基であるのが好ましい。

【0024】

本発明で用いるハロゲノシラン化合物とは、ケイ素原子にハロゲン原子が少なくとも1個結合し、ハロゲン原子のほかはアルキル基のみが結合していてもよく、例えばトリアルキルハロゲノシラン、ジアルキルジハロゲノシラン、モノアルキルトリハロゲノシラン、テトラハロゲノシランが挙げられる。ここでいうアルキル基とは、炭素数1～4、好ましくは1または2の、直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。ここでいうハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

【0025】

ハロゲノシラン化合物の具体例としては、例えばクロロトリメチルシラン、ジクロロジメチルシラン、トリクロロメチルシラン、テトラクロロシラン等が挙げられ、中でもクロロトリメチルシラン、ジクロロジメチルシランが好ましい。ハロゲノシラン化合物は反応溶媒としても使用することができ、この時の使用量は化合物[I] 1モルに対して、1.5～30モル、好ましくは8～20モルである。もちろん、ハロゲノシラン化合物以外の有機溶媒を使用すれば、ハロゲノシラン化合物の使用量を上記範囲よりも減量することができ、この時のハロゲノシ

ラン化合物の使用量は、化合物 [I] 1 モルに対して、1～10 モル、好ましくは1.5～6 モルである。

【0026】

本発明におけるジアゾ化剤としては、例えば亜硝酸エステル、塩化ニトロシル、硫酸ニトロシル、一酸化窒素、亜硝酸塩（例えば、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなど）などが挙げられ、中でも亜硝酸エステルが好ましい。亜硝酸エステルとしては、例えば亜硝酸C₁₋₅アルキルエステル（例えば、亜硝酸メチル、亜硝酸エチル、亜硝酸プロピル、亜硝酸イソブチル、亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸イソアミルなど）などが挙げられ、中でも亜硝酸イソアミルが好ましい。ジアゾ化剤の使用量は、化合物 [I] 1 モルに対して、1～3 モル、好ましくは1.1～1.5 モルである。

【0027】

本発明における「4級アンモニウム塩」としては、特に限定はなく、例えばテトラエチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド、トリオクチルメチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライドなどが挙げられ、中でもテトラエチルアンモニウムクロライド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライドが好ましい。4級アンモニウム塩を用いる場合、触媒量用いれば十分であり、例えば、化合物 [I] 1 モルに対して、0.01～1 モル、好ましくは0.05～0.1 モルである。

【0028】

本発明は有機溶媒中で行うことができ、使用する有機溶媒は特に限定はなく、反応率および副生物の生成抑制の観点から、ヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素系溶媒またはモノクロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン系溶媒が好ましい。有機溶媒の使用量は、化合物 [I] 1 g に対して、1～100 ml、好ましくは2～10 ml である。

【0029】

化合物 [I] とハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤との反応は、通常0～60℃、好ましくは20～60℃で、通常5～20時間で終了する。

【0030】

当該反応の終了後、Rがアシル基である場合には、反応液のpHを2～5、好ましくは4～5に調整することにより、2, 6-ジハロゲノプリンを得ることが出来る。反応液のpHを調整する方法として、例えば、反応液にアルカリ水溶液（例えば水酸化ナトリウム水溶液など）を添加する方法、反応液をアルカリ水溶液に添加し、これに酸性水溶液（例えば塩酸など）を添加する方法などが挙げられる。

【0031】

得られた2, 6-ジハロゲノプリンは、常法で単離精製することができる。例えば、得られた反応液を冷却後、析出した結晶を濾取し、乾燥する。濾取した結晶を洗浄または再結晶に付すことにより、より純度の高い結晶を得ることが出来る。

【0032】

原料である化合物[I]は次の方法により得ることが出来る。まず、Rが水素原子である場合には市販されており、それを用いることができる。もちろん、公知の方法（例えばEP543, 095等）で製造したものを用いることもできる。

【0033】

次に、Rがアシル基である場合には、例えば、Rが水素原子である化合物[I]の7位または9位に、常法に従って、アシル基を導入することにより得ることが出来る。アシル基の導入は、通常のアミノ基をアシル基で保護する反応と同様に行うことができる。例えば、Rが水素原子である化合物[I]に $R'-C(=O)OH$ （式中、 R' は炭化水素基であり、前記と同義である）またはその反応性誘導体（例えば、エステル、酸ハロゲン化物、酸無水物など）を反応させることにより、Rがアシル基である化合物[I]を得ることができる。

【0034】

酸ハロゲン化物を用いる場合には、反応性および経済性を向上させる観点から塩基を併用するのが好ましく、例えば有機塩基（例えばトリエチルアミンなど）、無機塩基（例えば炭酸塩、炭酸水素塩など）が挙げられる。当該塩基の使用量は、Rが水素原子である化合物[I]1モルに対して、1～3モル、好ましくは

1. 1～2モルである。

【0035】

$R'-C(=O)OH$ またはその反応性誘導体の使用量は、Rが水素原子である化合物[I] 1モルに対して、通常1～3モル、好ましくは1. 1～2モルである。

【0036】

アシル基の導入は、無溶媒系でも有機溶媒中でも行うことができ、無溶媒系で行うのが経済的で、溶媒の留去が不要であるため簡便でもある。有機溶媒中で行う場合、当該有機溶媒としては、上記した化合物[I] とハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤との反応で用いる有機溶媒と同様の溶媒を用いることができ、これ以外にもN, N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチルなどを用いることができる。反応性の観点から、N, N-ジメチルアセトアミドを用いるのが好ましい。上記した化合物[I] とハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤との反応で用いる有機溶媒と同様な溶媒を用いるのが、溶媒を留去する必要がなく、しかも化合物[I] を単離することなく、ワンポットでハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤との反応を行うことが出来て好ましい。有機溶媒中で行う場合、用いる有機溶媒の量は、Rが水素原子である化合物[I] 1重量部に対して、1～20重量部、好ましくは2～5重量部である。

【0037】

アシル基の導入は、反応条件などにより変化するが、通常1～100℃、好ましくは40～60℃で、通常1時間～10時間、好ましくは3時間～6時間で完了する。

【0038】

得られた2, 6-ジハロゲノプリンは、例えばEP 656, 778に記載の方法により、医薬品として有用なヌクレオシド類似体に変換することが出来る。

【0039】

以下、実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0040】

【実施例】

実施例 1

(1) 9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリンの合成

N, N-ジメチルアセトアミド 350 ml に 2-アミノ-6-クロロプリン (150 g、0.89 mol) および無水酢酸 (108 g、1.06 mol) を加え、50~60℃ に加熱し、4 時間攪拌した。反応液を冷却後、濾過した。得られた結晶をイソプロパノール 400 ml で洗浄後、80℃、減圧下で乾燥し、9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリンの淡黄色粉末 (187 g、収率 99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 2.83$ (s, 3H), 7.26 (brs, 2H), 8.55 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 24.65, 124.02, 139.73, 150.09, 152.89, 160.13, 167.69$.

【0041】

(2) 2, 6-ジクロロプリンの合成

ヘプタン (4 ml) に、9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリン (0.50 g、2.36 mmol)、ジクロロジメチルシラン (1.01 g、7.80 mmol)、テトラエチルアンモニウムクロライド (0.025 g、0.15 mmol) および亜硝酸イソアミル (0.42 g、3.54 mmol) を加え、50~60℃ に加熱し、14 時間攪拌した。反応終了後、濾過し、得られた結晶を水 (4.0 ml) で希釈し、2M-水酸化ナトリウム水溶液により、pH を 4~5 に調整した。氷冷下で 1 時間熟成後、濾過し、得られた結晶を 80℃、減圧下で乾燥し、2, 6-ジクロロプリンの白色粉末 (0.31 g、収率 73.8%) を得た。

融点: 184~186℃

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.74$ (s, 1H), 14.15 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 128.35, 147.16, 150.58, 155.93$.

【0042】

実施例 2

2, 6-ジクロロプリンの合成

クロロトリメチルシラン (4.0 g、36.8 mmol) に得られた 9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリン (0.50 g、2.36 mmol)、テトラエチルアンモニウムクロライド (0.025 g、0.15 mmol) および亜硝酸イソアミル (0.42 g、3.54 mmol) を加え、50~60℃に加熱し、10時間攪拌した。反応終了後、濾過し、得られた結晶を水 (4.0 ml) で希釈し、2M-水酸化ナトリウム水溶液により、pHを4~5に調整した。氷冷下で1時間熟成後、濾過し、得られた結晶を80℃、減圧下で乾燥し、2, 6-ジクロロプリンの白色粉末 (0.35 g、収率78.3%) を得た。得られた化合物の物性は実施例 1 (2) と同様であった。

【0043】

実施例 3

2, 6-ジクロロプリンの合成

6-ジクロロベンゼン (10 ml) に、9-アセチル-2-アミノ-6-クロロプリン (2.50 g、11.8 mmol)、ジクロロジメチルシラン (4.57 g、35.4 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド (0.16 g、0.70 mmol) および亜硝酸イソアミル (2.07 g、17.7 mmol) を加え、25~30℃に加熱し、8時間攪拌した。反応終了後、濾過し、得られた結晶を水 (4.0 ml) で希釈し、2M-水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) に反応液を滴下し、分液した。水層を35%塩酸により、pHを4~5に調整した。氷冷下で1時間熟成後、濾過し、得られた結晶を80℃、減圧下で乾燥し、2, 6-ジクロロプリンの白色粉末 (1.62 g、収率72.6%) を得た。得られた化合物の物性は実施例 1 (2) と同様であった。

【0044】

実施例 4

2, 6-ジクロロプリンの合成

ヘプタン (25 ml) に、2-アミノ-6-クロロプリン (5.00 g、29

、5 mmol)、ジクロロジメチルシラン (11.42 g、88.5 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロライド (0.40 g、1.8 mmol) および亜硝酸イソアミル (5.18 g、44.2 mmol) を加え、50～60℃に加熱し、17時間攪拌した。反応終了後、濾過し、得られた結晶を水 (25 ml) で希釈し、2M-水酸化ナトリウム水溶液でpHを4～5に調整した。氷冷下で1時間熟成後、濾過し、得られた結晶をメタノールにより再結晶した。60℃、減圧下で乾燥し、2,6-ジクロロプリンの白色粉末 (3.68 g、収率66.1%) を得た。得られた化合物の物性は実施例1(2)と同様であった。

【0045】

【発明の効果】

本発明により、簡便に、かつ目的物を容易に単離することができ、より収率よく2,6-ジハロゲノプリンを製造することができる。

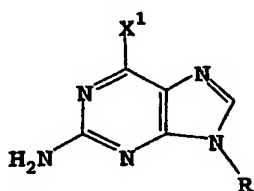
【書類名】 要約書

【要約】

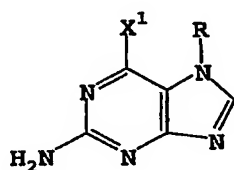
【課題】 簡便に、かつ目的物を容易に単離することができ、より収率よく式 [II] の 2, 6-ジハロゲノプリンを製造する。

【解決手段】 式 [Ia] または [Ib] の化合物をハロゲノシラン化合物およびジアゾ化剤と反応させる。

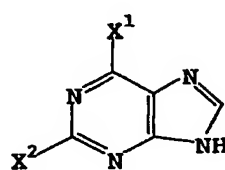
【化 1】



[Ia]



[Ib]



[II]

(式中、各記号は明細書と同義である。)

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[592120519]

1. 変更年月日

1992年 6月 4日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏 名

住化ファインケム株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.